特发性膜性肾病中医临床实践指南（2021）

10.12114/j.issn.1007-9572.2022.0758

中华中医药学会肾病分会，广东省中医药学会肾病专业委员会

基金项目：国家自然科学基金项目（编号：81974565）；国家中医药管理局国家中医临床研究基地业务建设专项（编号：JDZX2015203）；广州市科技计划项目（编号：202102010212）；省部共建中医湿证国家重点实验室专项（编号：SZ2021ZZ02，SZ2021ZZ09，SZ2021ZZ36）；2020广东省科技创新战略专项资金（粤港澳联合实验室）（编号：2020B1212030006）

通讯作者：包崑[1,2,3,4*]，杨丽虹[1,3]， 苏佩玲[5]，
[1.广州中医药大学第二附属医院省部共建中医湿证国家重点实验室；2. 粤港澳中医药与免疫疾病研究联合实验室；3. 广州中医药大学第二附属医院广东省中医药防治难治性慢病重点实验室；4. 广东省中医院（广州中医药大学第二附属医院）肾内科；5.广西壮族自治区柳州市中医医院]
* 通讯作者:baokun@aliyun.com

摘要：特发性膜性肾病占我国肾小球疾病的24.9%，已跃居第二位且比例有逐年增高趋势。中医药治疗已广泛应用于特发性性膜性肾病的临床实践中，然而目前尚无中医治疗膜性肾病的循证实践指南。本指南按照国际指南制订方法与步骤，证据质量及推荐意见强度使用GRADE方法，通过访谈国医大师以及广东省名中医，确定指南范围、形成临床问题提纲；基于访谈结果和现有中西医肾病指南、权威教材以及临床研究文献的系统梳理和回顾的结果拟定临床问题、膜性肾病临床疗效评价指标以及中医证型的调查清单；并在全国范围内进行专家调查，最终形成关于中医治疗特发性膜性肾病的10条推荐意见。本指南聚焦于中医治疗特发性膜性肾病的临床实践，适用于各级中医(中西医结合)医疗机构以及开展中医药服务的医疗机构及医务工作者。

【关键词】 特发性膜性肾病；循证实践指南；中医药

Abstract: The Idiopathic Membranous Nephropathy accounted for 24.9% of Chinese glomerular disease, which has jumped to the second place and the proportion has increased year by year. Although Chinese medicine treatment has now been widely used in clinical practice of Idiopathic Membranous Nephropathy, there is no Chinese medicine to treat Idiopathic Membranous Nephropathy evidence-based practice. This guide are formulated in accordance with international guidelines and steps while the evidence quality and recommendation opinion intensity using the GRADE method.By interviewing the master of TCM and the famous TCM experts in Guangdong Province, determine the scope of the guide and form clinical problems.Based on the results of the interview and the existing Chinese and western kidney disease guidelines, authoritative textbooks, and systematic sorting and review results of clinical research documents, clinical problems, Idiopathic Membranous Nephropathy evaluation indicators, and investigation lists of TCM syndromes,10 recommended comments on the treatment of Idiopathic Membranous Nephropathy were finally formed after expert surveys across the country. This guide focuses on the clinical practice of treating Idiopathic Membranous Nephropathy, which is suitable for medical institutions and medical institutions and medical workers who carry out traditional Chinese medicine services at all levels of traditional Chinese medicine (integrated Chinese and Western medicine).

【Key words】 idiopathic membrane nephropathy; liquidation; Chinese medicine

1 背景

膜性肾病（Membranous Nephropathy，MN）是成人肾病综合征最常见的病理类型之一，病因未明者称为特发性膜性肾病（Idiopathic Membranous Nephropathy，IMN）[1]。国外报道IMN占原发性肾病综合征的30%～40%[2-4]，国内报道全国范围内膜性肾病占肾小球疾病的24.9%，已跃居第二位且比例有逐年增高趋势，局部地区占比高达51%[5-7]。8%-15%的膜性肾病会出现进行性肾功能恶化[5]。

现代医学已有指南明确列出IMN的诊治建议，然而在我国应用时有其局限性：证据获得多源于非亚裔人群，并缺少中医药的诊疗建议。中医药防治肾脏疾病历史悠久，IMN根据临床表现不同归属于中医学的“水肿”“尿浊”“虚劳”等范畴。目前已有大量中医药治疗IMN的临床试验发表，但尚未有中医药领域的膜性肾病临床指南发布。因此，采用循证医学的方法制定IMN中医领域的实践指南势在必行。

指南工作组按照国际指南制订方法与步骤，组建多学科团队制订《特发性膜性肾病中医临床实践指南》，以期帮助各级医疗机构的医务工作者制定临床决策。

2 指南的目的

为特发性膜性肾病的中西医结合诊断治疗提供决策依据，指导广大相关医务工作者的临床实践。

3 指南的使用者与目标人群

本指南包含中医辨证分型和治疗的推荐意见。本指南适用于各级中医(中西医结合)医疗机构以及开展中医药服

务的医疗机构，可供执业中医师（中西医结合）、执业助理中医师、政策制定者等使用。

4 相关专业术语

特发性膜性肾病[1]（Idiopathic Membranous Nephropathy，IMN）：是以肾小球基底膜上皮细胞下免疫复合物沉积伴肾小球基底膜弥漫增厚为特征的一组疾病，排除继发因素后可诊断 IMN。IMN 是成人肾病综合征的常见类型，约 50%～80%与抗磷脂酶 A2 受体（PLA2R）抗体相关，2%-4%与 1 型血小板反应蛋白 7A 域（THSD7A）有关。未发现继发因素的膜性肾病称为特发性膜性肾病(IMN)，也称原发性膜性肾病（primary membranous nephropathy，PMN），本指南采用特发性膜性肾病（IMN)这一术语。

完全缓解[8]（Complete remission）：尿蛋白排泄＜0.3g/24 小时（尿蛋白肌酐比＜300mg/g 或＜30mg/mmol），两次数值至少间隔 1 周，同时血清白蛋白正常，血肌酐正常。

部分缓解[8](Partial remission)：尿蛋白排泄＜3.5g/24 小时（尿蛋白肌酐比＜3500mg/g 或＜350mg/mmol），并且较峰值下降超过 50%，两次数值至少间隔 1 周；同时血清白蛋白回升或正常、血肌酐稳定。

总体缓解[8](Composite remission) ：达到完全缓解或部分缓解。

疾病复发[8](Relapse) ：完全缓解后尿蛋白排泄上升到＞3.5g/24 小时，或部分缓解后尿蛋白排泄升高 50%。

5　疾病进展风险因素和肾功能丢失进展风险评估[8]

5.1　疾病进展风险因素

持续性蛋白尿，控制不佳的血压、血糖，心血管疾病，肾毒性药物的使用，吸烟，肥胖，睡眠不足和其他相关疾病。

5.2　肾功能丢失进展风险评估

5.2.1　低风险

估算的肾小球滤过率（estimated glomerular filtration rate，eGFR）正常，蛋白尿＜3.5g/24 小时和血清白蛋白＞30g/L；或 eGFR 正常，蛋白尿＜3.5g/24 小时或经血管紧张素转换酶抑制剂（ACEI）或血管紧张素Ⅱ受体阻滞剂（ARB）类药物保守治疗 6 个月后蛋白尿下降 50%。

5.2.2　中风险

eGFR 正常，蛋白尿＞3.5g/24 小时，经 ACEI/ARB 类药物保守治疗 6 个月后蛋白尿下降＜50%，且没有合并高风险的标准。

5.2.3　高风险

eGFR＜60ml/min/1.73m²，和/或蛋白尿＞8g/24 小时持续超过 6 个月；或正常 eGFR，蛋白尿＞3.5g/24 小时，经 ACEI/ARB 类药物保守治疗 6 个月后蛋白尿下降＜50%，且合并以下 1 项及以上：血清白蛋白＜25g/L，PLA2Rab＞50RU/ml，尿α1 微球蛋白＞40μg/min，尿 IgG＞1μg/min，尿β2 巨球蛋白＞250mg/24 小时，筛选系数＞0.20。

5.2.4　很高风险

威胁生命的肾病综合征，或无法用其他原因解释的肾功能快速恶化。

6 中医辨证分型

6.1　虚证

6.1.1　气阴两虚证

周身水肿，眼睑、足跗浮肿，尿中泡沫增多，面色少华或面色晦暗，倦怠乏力，易感冒，腰酸膝软，手足心热，口干咽燥，午后潮热。舌红或淡红，苔薄或少苔，脉细或细数。

6.1.2　肺脾气虚证

周身水肿，眼睑、足跗浮肿，尿中泡沫增多，神疲懒言，纳少、腹胀，易感冒，自汗，大便溏。舌淡红，舌体胖或舌边有齿痕，苔薄白，脉细弱。

6.1.3　脾肾阳虚证

周身水肿，眼睑、足跗浮肿，尿少，尿中泡沫增多，面色皖白，形寒肢冷，腰膝酸软，甚则出现胸腹水，神疲乏力，腹胀纳差，大便稀溏，夜尿频、多，性功能低下或月经失调。舌淡胖、有齿印，苔白滑，脉沉细或沉迟无力。

6.1.4　肝肾阴虚证

周身水肿，眼睑、足跗浮肿，尿中泡沫增多，目睛干涩，眩晕耳鸣，咽干舌燥，腰酸膝软，潮热盗汗，失眠多梦，五心烦热，大便偏干。舌红，少苔，脉细数，或弦细数。

6.2　实证

6.2.1　瘀血内阻证

周身水肿，眼睑、足跗浮肿，尿中泡沫增多，腰部刺痛，或病情迁延，久治不愈；或见面色晦暗或黧黑，唇色紫暗或有瘀斑，肢体麻木。舌暗，或舌有瘀点、瘀斑，或舌下脉络瘀滞，脉细涩或涩。

6.2.2　风湿兼夹（挟）证

出现困乏，尿中泡沫多，周身水肿，眼睑、颜面浮肿为主，或因外感后前述症状复发，或在短期内加重，或伴有外感症状。舌红或淡红，苔薄腻，脉弦或弦细或沉。

6.2.3　水湿内停证

周身水肿，眼睑、足跗浮肿，尿中泡沫增多，肢体困重，胸闷腹胀，纳呆，便溏。舌淡胖，苔白腻，脉濡或缓。

6.2.4　湿热内蕴证

周身水肿，眼睑、足跗浮肿，尿中泡沫增多，胸脘烦闷，头重且沉，口苦口黏，纳呆泛恶，渴不欲饮，大便粘

滞，小便短赤，灼热涩痛。舌红，苔黄腻，脉濡数或滑数。

7 证据质量与推荐强度分级

证据质量及推荐意见强度使用 GRADE 方法。证据质量是对合并效应量预测值的真实性的把握程度，GRADE 系统将证据质量分为高（A）、中（B）、低（C）、极低（D）4 级，GRADE 证据质量和推荐强度分级的含义见表 2。

表 2　GRADE 证据质量与推荐强度分级

类别	具体描述
证据质量分级	
高（A）	非常有把握观察值接近正常值
中（B）	对观察值有中等把握：观察值有可能接近真实值，但也有可能差别很大
低（C）	对观察值的把握有限：观察值可能与真实值有很大差别
极低（D）	对观察值几乎没有把握：观察值与真实值可能有极大差别
推荐强度分级	
强（1）	明确显示干预措施利大于弊或弊大于利
弱（2）	利弊不确定或无论质量高低的证据均显示利弊相当
专家共识	基于非直接证据或专家意见/经验形成的推荐

8 临床问题及推荐意见

本指南共包括 10 个临床问题，形成 10 条推荐意见。推荐意见汇总见表 3。

表 3　推荐意见汇总表

临床问题	推荐意见
1.支持治疗基础上中药联合免疫抑制剂治疗中高危的特发性膜性肾病患者是否能进一步提高疗效？	对于中高危的 IMN 患者，为进一步提高缓解率、改善肾功能，在常用免疫抑制剂治疗方案基础上，可考虑联合中药或中成药治疗，疗程范围至少为 6 个月。推荐使用中药：雷公藤类制剂（1C）、黄葵胶囊（2C）、参芪地黄汤（2C）。参考使用中药：昆仙胶囊、火把花根片、益肾化湿颗粒（专家共识）。
2.支持治疗基础上单纯中药治疗特发性膜性肾病低危患者是否有效？	对于低危的患者，单用中药 3-12 个月，可获得较好的完全缓解率和总体缓解率。可考虑使用雷公藤类制剂（1D）、肾炎康复片（2D）、黄葵胶囊（2C）、火把花根片（2C）。
3.中医药是否能改善膜性肾病患者疲倦症状？	中药联合血管紧张素Ⅱ受体阻滞剂治疗气虚湿瘀证的低危患者3个月，可改善疲倦症状（1D）。中药联合免疫抑制剂治疗气虚血瘀证和气阴两虚血瘀证的中高危患者3-6个月，可改善疲倦症状（1D），可考虑使用参芪地黄汤治疗气虚血瘀证IMN患者（1D）。
4.中医药治疗是否能改善特发性膜性肾病患者水肿症状？	中药联合免疫抑制剂（激素和环磷酰胺或激素和他克莫司等）治疗中高危有水肿症状的患者6个月，可改善水肿的情况（1C）。
5.中医药治疗是否能改善特发性膜性肾病患者的生存质量？	中药联合血管紧张素Ⅱ受体阻滞剂治疗气虚湿瘀证的低危患者 3 个月，可改善患者生存质量（1D）。中药联合免疫抑制剂（激素和环磷酰胺或激素和他克莫司等）治疗气虚血瘀证和脾肾两虚证的中高危患者 6 个月，可改善患者生存质量（1D）。
6.中医药是否能预防或减少特发性膜性肾病复发？	中药联合免疫抑制剂（他克莫司或环磷酰胺）治疗中危的患者 6-12 个月，可减少疾病复发（1C）。单用中药治疗中危的患者，与免疫抑制剂（环孢素或激素加环磷酰胺等）相比，复发率差异无统计学意义（2C）。
7.不同中药方剂、中成药治疗特发性膜性肾病的疗效差异？	在使用RAAS阻滞剂的基础上，雷公藤类制剂联合补阳还五汤，与单纯雷公藤类制剂相比，可进一步降低蛋白尿和升高血清白蛋白水平（2C）。在使用激素和环磷酰胺的基础上，加味升降散与黄葵胶囊相比，加味升降散在降低尿白蛋白、升高血清白蛋白方面效果更佳（2C）。
8.具有免疫抑制作用的中药/中成药的安全性。	雷公藤类制剂建议使用前要告知患者药物的相关副作用，包括具有月经紊乱等生殖系统、胃肠道症状和肝功能异常等消化系统和血液系统等毒性。雷公藤治疗剂量依照药品说明书使用。雷公藤单独或联合用药时，需要定期监测肝功能、血常规等指标，病情需要连续用药超过 6 个月者加强监测频率（专家共识）。
9.中医药是否能预防膜性肾病患者继发感染？	中医药联合西医方案治疗IMN，未发现肺部感染事件发生率明显减少（2D）。
10.中医药能否预防膜性肾病患者血栓形成或栓塞发生？	中药联合免疫抑制剂治疗 IMN 患者 2-6 个月，未发现深静脉血栓发生明显减少（2C），但可改善提示血液呈高凝状态的凝血指标如 D 二聚体（2D）、凝血时间（2C）、凝血酶原时间（2D）、纤维蛋白原（2D）和提示血栓风险的血栓弹力图参数指标（2D）等。使用中药方剂包括：肾复康胶囊、补阳还五汤、真武汤合当归芍药散、雷公藤类制剂、脉血康胶囊等。

临床问题 1：支持治疗基础上中药联合免疫抑制剂或单纯中药治疗中高危的特发性膜性肾病患者是否能进一步提高

疗效？

推荐意见：

对于中高危的 IMN 患者，为进一步提高缓解率、改善肾功能，在常用免疫抑制剂治疗方案基础上，可考虑联合中药或中成药治疗，疗程范围至少为 6 个月。推荐使用中药：雷公藤类制剂（1C）、黄葵胶囊（2C）、参芪地黄汤（2C）。参考使用中药：昆仙胶囊、火把花根片、益肾化湿颗粒（专家共识）。

推荐说明：

IMN 患者预后差异较大，2021 年 KDIGO 指南建议对伴有至少一个疾病进展因素的中高危组和很高危组患者启动免疫抑制治疗。常用药物包括烷化剂（环磷酰胺）、糖皮质激素联合钙调神经磷酸酶阻滞剂（环孢素、他克莫司）、利妥昔单抗，可提高完全缓解率和部分缓解率[8]。在中国，中医药在 IMN 的治疗中也发挥着其价值。除下列证据外，还有一项随机对照试验（randomized controlled trial，RCT）结果显示中药复方参芪颗粒治疗中高危 IMN 患者与激素联合环磷酰胺方案相比总体缓解率相近（73% vs 78%），且参芪颗粒组未发生任何严重不良事件[9]。因其评价的治疗方案为单纯中药对中高危 IMN 患者的疗效，与本临床问题不完全相符，所以未列入推荐意见。

证据支持：

（1）1 项 RCT[10]数据显示，雷公藤类制剂联合激素和他克莫司治疗 IMN 中高危患者 6 个月，可进一步提高总体缓解率[RR=1.33（1.04,1.7（2），n=60]、升高血清白蛋白[MD=5.98（4.42,7.5（4），n=60]和降低血肌酐[MD=-26.20（-36.32,-16.0（8），n=60]。

（2）1 项 RCT[11]数据表明，中高危 IMN 患者服用黄葵胶囊联合激素和他克莫司 3 个月，可进一步升高血清白蛋白[MD=4.86（2.83,6.8（9），n=86]。

（3）纳入 3 个 RCT[12-14]的系统评价显示，参芪地黄汤联合激素和环磷酰胺治疗气虚血瘀证中高危 IMN 患者 3 个月，可降低 24 小时尿蛋白[MD=-2.39（-3.55,-1.2（4），n=170]、升高血清白蛋白[MD=6.19（4.47,7.9（1），n=170]。

上述纳入的研究中对随机方法、盲法、选择性报告描述不清晰，存在偏倚风险，且研究结果精确性欠佳，故证据质量评为低质量。

用药说明：

（1）雷公藤多苷片：用于风湿热瘀证的患者，用法：1～1.5mg/kg，均分 3 次餐后口服。兼有水湿、湿热、风湿、瘀血等证亦可使用。是《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录》、《国家基本药物目录》中的基本药物。

（2）黄葵胶囊：用于湿热证的患者，用法：0.5g/粒，5 粒/次，口服，每天 3 次。以湿热内蕴证为主，或兼有湿热内蕴证亦可使用。是《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录》中的基本药物。

（3）参芪地黄汤：用于气阴两虚证的患者，主要药物组成：人参、黄芪、熟地、山药、茯苓、丹皮、山茱萸（清代沈金鳌《杂病源流犀烛》）。气虚兼血瘀，或气阴两虚兼血瘀证亦可使用。

临床问题 2：支持治疗基础上单纯中药治疗特发性膜性肾病低危患者是否有效？

推荐意见：

对于低危的患者，单用中药 3-12 个月，可获得较好的完全缓解率和总体缓解率。可考虑使用雷公藤类制剂（1D）、肾炎康复片（2D）、黄葵胶囊（2C）、火把花根片（2C）。

推荐说明：

约 32%的 IMN 患者会出现自发缓解，尿蛋白水平低的患者自发缓解率相对较高[15]。亦有 Meta 分析[16]显示血清 PLA2R 抗体阴性的患者较 PLA2R 抗体阳性的患者自发缓解率高。2021 年 KDIGO 指南[8]建议对低危患者采取优化支持治疗，包括限制钠摄入量、调整生活方式、他汀类药物降脂、对症利尿等。研究显示接受肾素-血管紧张素-醛固酮系统（RAAS）阻滞剂治疗的膜性肾病患者，获得部分缓解或完全缓解的平均时间为 15 个月和 39 个月。接受 RAAS 阻滞剂治疗 1 年和 2 年时总体缓解率为 22%和 33%。

证据支持：

（1）基于 3 个 RCT[17-19]的系统评价显示，与 RAAS 阻滞剂相比，雷公藤类制剂治疗低危 IMN 患者，经过 6-12 个月的治疗可获得更高的完全缓解率[38.7% vs 15.1%，RR=3.17(1.38,7.2（4），n=98]和总体缓解率[38.7% vs 12.2%，RR=1.46(1.03,2.3（3），n=189]，eGFR 和血清白蛋白两指标未发现统计学意义。因偏倚风险、不一致性和不精确性，GRADE 证据分级为极低质量。

（2）1 项 RCT[20]研究结果显示，与缬沙坦相比，肾炎康复片治疗低危的患者，经过 6 个月治疗可获得更高的完全缓解率[43.3% vs 6.7%，RR=7.00(1.74,28.1（7），n=60]。因偏倚风险、不一致性和不精确性，GRADE 证据分级为极低质量。

（3）纳入 3 项 RCT[21-23]的系统评价显示，与 RAAS 阻滞剂相比，黄葵胶囊治疗低危的患者，经过 2-3 个月的治疗可获得更高的总体缓解率[89.7% vs 67.1%，RR=1.34(1.14,1.5（8），n=173]，血肌酐水平和完全缓解率两指标未发现统计学意义。因偏倚风险和不一致性，GRADE 证据分级为低质量。

（4）1 项 RCT[24]研究结果显示，与厄贝沙坦相比，火把花根片治疗低危的患者，经过 3 个月治疗可获得更高的完全缓解率[76.6% vs 16.7%，RR=4.60(2.02,10.4（9），n=60]和总体缓解率[93.3% vs 63.3%，RR=1.47(1.10,1.9（7），n=60]，并升高血清白蛋白水平[MD=3.47(2.66,4.2（8），n=60]。因偏倚风险和不精确性，GRADE 证据分级为低质量。

用药说明：

（1）雷公藤多苷片：见临床问题 1 用药说明（1）。

（2）肾炎康复片：用于气阴两虚，脾肾不足，水湿内停证患者，用法：0.3g/片，5 片/次，口服，每日 3 次。是《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录》、《国家基本药物目录》中的基本药物。

（3）黄葵胶囊：见临床问题 1 用药说明（2）。

（4）火把花根片：用于风湿热瘀证患者，用法：0.18g/片，3～5 片/次，口服，每日 3 次。兼有湿热、风湿、瘀血等证亦可使用。

临床问题3：中医药是否能改善膜性肾病患者疲倦症状？

推荐意见：

中药联合血管紧张素Ⅱ受体阻滞剂治疗气虚湿瘀证的低危患者3个月，可改善疲倦症状（1D）。中药联合免疫抑制剂治疗气虚血瘀证和气阴两虚血瘀证的中高危患者3-6个月，可改善疲倦症状（1D），可考虑使用参芪地黄汤治疗气虚血瘀证IMN患者（1D）。

推荐说明：

乏力是IMN患者的常见症状[25]，71%～86.2%的IMN患者出现疲倦乏力[26]，亦可出现少气懒言、腰膝酸软、食少纳呆、食欲不振、面色无华等疲倦症状，部分患者可归属于中医“虚劳”范畴。疲倦乏力是气虚湿瘀或气阴两虚中医证候积分评价的重要组成部分，故以中医证候积分作为间接评价指标。

证据支持：

（1）1项RCT[27]结果显示，对于气虚湿瘀证的低危患者，相比于单纯使用贝那普利，在使用贝那普利的基础上联合服用益气祛湿化瘀中药（自拟方）3个月可改善中医证候积分（SMD=-5.13(-7.00,-3.2（6），n=60]。

（2）纳入2项RCT[28, 29]的系统评价显示，相比于使用他克莫司或激素加他克莫司，在此基础上联合服用参芪地黄汤3-6个月可改善中医证候积分[SMD=-0.66（-1.03,-0.29），n=120]。

上述纳入的研究因存在高偏倚风险、结果的不精确和评价结局的间接性，证据质量为低质量。

临床问题4：中医药治疗是否能改善特发性膜性肾病患者水肿症状？

推荐意见：

中药联合免疫抑制剂（激素和环磷酰胺或激素和他克莫司等）治疗中高危有水肿症状的患者6个月，可改善水肿的情况（1C）。

推荐说明：

水肿是IMN患者的主要症状与体征[25]，约82%的患者伴随水肿[30]，严重者可出现全身水肿、多浆膜腔积液，是促使患者就诊的主诉之一。

证据支持：

纳入2个RCT[31, 32]的系统评价显示，中药(补气祛风法，补脾益肾清热活血法)联合激素和环磷酰胺或激素和他克莫司治疗中高危有水肿症状的患者6个月，中医证候积分中水肿症状的积分较单纯使用免疫抑制剂下降[SMD=-0.78(-1.26,-0.3（1），n=74]。因偏倚风险和不精确性，GRADE证据等级为低质量。

临床问题5：中医药治疗是否能改善特发性膜性肾病患者的生存质量？

推荐意见：

中药联合血管紧张素Ⅱ受体阻滞剂治疗气虚湿瘀证的低危患者3个月，可改善患者生存质量（1D）。中药联合免疫抑制剂（激素和环磷酰胺或激素和他克莫司等）治疗气虚血瘀证和脾肾两虚证的中高危患者6个月，可改善患者生存质量（1D）。

推荐说明：

国外报道约60%的IMN患者起病时表现为肾病综合征，而疾病进程中这一比例达75%[3]。我国的数据显示以肾病综合征为表现的IMN患者比例为57.3%～79.2%[30, 33-35]，常伴随着高度水肿、大量蛋白尿等不适，生活质量下降。

证据支持：

（1）1项纳入60例气虚湿瘀证低危IMN患者的RCT[27]结果显示，中药自拟方联合贝那普利治疗3个月，中医证候积分较单纯使用贝那普利下降[SMD=-5.13（-7.00,-3.26），n=60]。

（2）纳入6个RCT[28, 29, 31, 32, 36, 37]的系统评价显示，中药联合激素和环磷酰胺或激素和他克莫司治疗气虚血瘀证和脾肾两虚证的中高危患者6个月，中医证候积分较单纯使用免疫抑制剂下降[SMD=-1.46（-2.27,-0.65），n=327]。

因无采用生存质量量表评价的直接证据，采用反映部分生存质量的中医证候积分评价的间接证据，以及证据存在偏倚风险、不精确性和研究间结果不一致性，证据质量为极低质量。

检索未获得中药以外如针刺、艾灸等疗法的临床研究证据。

临床问题6：中医药是否能预防或减少特发性膜性肾病复发？

推荐意见：

中药联合免疫抑制剂（他克莫司或环磷酰胺）治疗中危的患者6-12个月，可减少疾病复发（1C）。单用中药治疗中危的患者，与免疫抑制剂（环孢素或激素加环磷酰胺等）相比，复发率差异无统计学意义（2C）。

推荐说明：

IMN经过治疗获得缓解后复发较为常见[38]，包括经环磷酰胺、环孢素、他克莫司、利妥昔单抗治疗后停药的患者。其中，短疗程环孢素和他克莫司治疗的患者，停药后复发率可高达50%[39-41]。

证据支持：

（1）纳入5个RCT[42-46]的系统评价显示，与单纯使用免疫抑制剂相比，中药联合免疫抑制剂治疗中危的患者6-12个月，复发率可下降17.5%[12.5% vs 30%，RR=0.42(0.27,0.6（7），n=320]。

（2）纳入2个RCT的亚组分析结果显示[42, 43]，与单纯使用他克莫司相比，中药联合他克莫司治疗中危的患者12个月，复发率可下降23.9% [17.4% vs 41.3%，RR=0.42(0.21,0.8（6），n=92]。

（3）纳入2个RCT的亚组分析结果显示[44, 45]，与单纯使用环磷酰胺相比，中药联合环磷酰胺治疗中危的患者12个月，复发率可下降21.8% [1.4% vs 23.2%，RR=0.09(0.02,0.4（7），n=138]。

（4）纳入3个RCT的系统评价显示[47-49]，单纯使用中药治疗中危的患者3-24个月，复发率较使用环孢素或激素加环磷酰胺下降7.5% [9.3% vs 16.8%，RR=0.54(0.30,1.0（1），n=304]，但差异无统计学意义。

以上纳入的研究因偏倚风险和不精确性，GRADE证据等级均为低质量。

临床问题7：不同中药方剂、中成药治疗特发性膜性肾病的疗效差异？

推荐意见：

在使用RAAS阻滞剂的基础上，雷公藤类制剂联合补阳还五汤，与单纯雷公藤类制剂相比，可进一步降低蛋白尿和升高血清白蛋白水平（2C）。在使用激素和环磷酰胺的基础上，加味升降散与黄葵胶囊相比，加味升降散在降低尿白蛋白、升高血清白蛋白方面效果更佳（2C）。

推荐说明：

中医治疗IMN常选用中成药和中药汤剂，常用的中成药包括雷公藤类制剂、黄葵胶囊、虫草制剂等，中药汤剂常选用经方及自拟方剂，不同中药处方的临床研究报告的疗效有一定差异。

证据支持：

（1）1个RCT[50]研究结果显示，对于气虚血瘀证的中危患者，在使用RAAS阻滞剂的基础上，服用雷公藤类制剂联合补阳还五汤治疗3个月，与单纯雷公藤类制剂相比，总体缓解率无明显差异[83.3% vs 86.2%，RR=0.97(0.78,1.20)，n=59]，血肌酐变化无差异[MD=-2.52(-11.11,6.0（7），n=59]，但雷公藤类制剂联合补阳还五汤可进一步减少24小时尿蛋白排泄[MD=-1.03(-1.97,-0.0（9），n=59]、升高血清白蛋白水平[MD=4.06(1.71,6.4（1），n=59]。

（2）1个RCT[51]研究结果显示，在使用激素和环磷酰胺的基础上，服用加味升降散与黄葵胶囊相比，经过3个月治疗，加味升降散使尿蛋白下降更多[MD=-0.60(-0.91,-0.2（9），n=111]，并升高血白蛋白[MD=4.14(2.00,6.2（8），n=111]。

因偏倚风险和不精确性，GRADE证据等级均为低质量。

用药说明：

（1）雷公藤多苷片：见临床问题1用药说明（1）。

（2）黄葵胶囊：见临床问题1用药说明（2）。

（3）补阳还五汤：用于气虚血瘀证患者，主要药物组成：黄芪、当归尾、赤芍、地龙、川芎、红花、桃仁（《医林改错》）。

（4）升降散：升清降浊、散风清热，主要药物组成：大黄、僵蚕、姜黄、蝉蜕（《伤寒温疫条辨》）。

临床问题8：具有免疫抑制作用的中药/中成药的安全性。

推荐意见：

雷公藤类制剂建议使用前要告知患者药物的相关副作用，包括具有月经紊乱等生殖系统、胃肠道症状和肝功能异常等消化系统和血液系统等毒性。雷公藤治疗剂量依照药品说明书使用。雷公藤单独或联合用药时，需要定期监测肝功能、血常规等指标，病情需要连续用药超过6个月者加强监测频率（专家共识）。

推荐说明：

在IMN治疗领域，具有免疫抑制作用的中药/中成药亦是免疫抑制治疗的重要补充和替代手段，主要用于低危和中危患者，常用药物包括雷公藤及其提取物、火把花根片、昆明山海棠、昆仙胶囊等雷公藤类制剂。

证据支持：

（1）2016年发表的一篇纳入594个临床研究[52]（264个RCT、100个非随机对照试验（CCT）、156个前瞻性单臂研究和74个病例报告/系列）的系统评价显示，在服用雷公藤制剂的23256名患者中，不良事件发生总例数为7616例，发生率为26.7%(24.8%，28.8%)，发生率最高的为胃肠道症状13.3%(11.9%，14.9%)，其次为生殖系统11.7%(10.3%，13.3%)、皮肤症状7.8%(6.3%，9.5%)、血液系统6.5%(5.7%，7.4%)和心血管系统事件4.9%(1.6%，14.3%)。服用雷公藤制剂的女性患者月经紊乱发生率为11.7%，高于对照药物[OR=4.65(3.08,7.0（3）]。

（2）纳入56个雷公藤临床研究的系统评价[53]显示，生殖毒性总发生率为17.9%(14.1%，22.5%)，月经紊乱、闭经和精子活力下降发生率分别为17.6%、27.7%和20.3%。

（3）纳入16篇雷公藤治疗糖尿病肾病RCT的系统评价[54]显示，雷公藤类制剂联合RAAS阻滞剂的不良事件发生率高于单纯使用RAAS阻滞剂[10.4% vs 2.9%,RR=0.07(0.03,0.1（1）]，不良事件中50%为肝功能损伤，停药或保肝治疗后，肝功能恢复正常。

（4）纳入79个[55]（包括RCT、CCT、病例系列等）雷公藤治疗类风湿关节炎的系统评价显示，使用雷公藤类制剂的总不良事件发生率为23%(22%，24%)，发生率从高到低如下：生殖系统、胃肠道、皮肤及其附件、血液及肝胆系统损伤。

（5）雷公藤治疗类风湿关节炎的系统评价[55]，14个病例报告和病例系列报告结果显示，4例日用剂量超出说明书，并发生严重不良反应，其中2例死亡。其余发生不良反应的患者，均停药和对症处理，症状缓解或恢复正常。

（6）2016年发表的一篇纳入594个研究的系统评价[52]显示，雷公藤制剂服用时间越长，不良事件发生率越高；服用3个月以下、3-6个月、6-12个月和12个月以上其不良事件的发生率分别为23.4%、26.3%、31.0%和31.2%。

（7）纳入56个雷公藤研究的系统评价[53]显示，用药12个月以上不良事件发生率明显高于6个月以下[33.9% vs 9.4%；≥12月：RR=35.7(22.4,1.5（6）；＜6月：RR=10.8(5.9,18.（9）]。

（8）2018年发表的纳入36个含有雷公藤成分的中成药安全性的循证评价研究[56]（其中RCT 16项，CCT 1项，病例系列研究6项，病例报告13项）显示，雷公藤制剂肾毒性发生率为5.81%（4.43%,7.57%）（n=1999）。

临床问题9：中医药是否能预防膜性肾病患者继发感染？

推荐意见：

中医药联合西医方案治疗IMN，未发现肺部感染事件发生率明显减少（2D）。

推荐说明：

感染是MN患者全因死亡率的主要原因，且增加住院率，一项来自日本的队列研究[57]发现，MN患者的全因死亡率为21/1000人年，其中死于感染的占41.7%，因感染而导致的住院率为16.2/1000人年。防治MN患者继发感染在疾病治疗过程中尤为重要。

证据支持：

1项RCT[58]研究结果显示，在使用激素和环磷酰胺的基础上联合黄蛭益肾胶囊，相比于单纯西药治疗，肺部感染率差异未发现统计学意义[3.13% vs 12.5%，RR=0.25(0.03,2.1（2），n=64]。因偏倚评估、不精确性和间接性，GRADE证据等级为极低质量。

临床问题10：中医药能否预防膜性肾病患者血栓形成或栓塞发生？

推荐意见：

中药联合免疫抑制剂治疗IMN患者2-6个月，未发现深静脉血栓发生明显减少（2C），但可改善提示血液呈高凝状态的凝血指标如D二聚体（2D）、凝血时间（2C）、凝血酶原时间（2D）、纤维蛋白原（2D）和提示血栓风险的血栓弹力图参数指标（2D）等。使用中药方剂包括：肾复康胶囊、补阳还五汤、真武汤合当归芍药散、雷公藤类制剂、脉血康胶囊等。

推荐说明：

IMN患者往往存在高凝状态，瘀血内阻的病机贯穿疾病全程。约7%的IMN患者至少发生一次静脉血栓事件，血清白蛋白低于2.8g/dL是静脉血栓风险的独立预测因子[59]。预防性抗凝治疗可有效防止静脉血栓事件发生[60]。然而抗凝药物的应用是一把双刃剑，亦可导致出血风险增加。活血化瘀类中药可降低D二聚体和纤维蛋白原水平，延长缩短的凝血时间及凝血酶原时间，改善凝血功能。

证据支持：

（1）1项RCT[58]结果显示，对于新发IMN表现为肾病综合征的中高危患者，在使用激素和环磷酰胺的基础上联合使用黄蛭益肾胶囊治疗6个月，其深静脉血栓发生率与西医方案相比无统计学意义[6.25% vs 9.38%，RR=0.67(0.12,3.7（3），n=64]。因偏倚风险和不精确性，GRADE证据等级为低质量。

（2）纳入5个RCT[29, 61-64]的系统评价显示，在使用免疫抑制剂基础上联合服用补气活血中药，可降低D二聚体水平[MD=-0.18(-0.30,-0.0（7），n=390]。因偏倚风险、不精确性和不一致性，GRADE证据等级为极低质量。

（3）纳入6个RCT[61, 62, 65-68]的系统评价显示，活血类中药联合西医治疗2-3个月，可延长原本缩短的凝血时间[MD=0.93(0.08,1.7（8），n=452]。因偏倚风险和不一致性，GRADE证据等级为低质量。

（4）纳入3个RCT[61, 62, 68]的系统评价显示，活血类中药联合西医治疗2-3个月，可延长原本缩短的凝血酶原时间[MD=3.21(-2.40,8.8（2），n=226]。因偏倚风险、不精确性和不一致性，GRADE证据等级为极低质量。

（5）纳入11个RCT[36, 61, 62, 64, 66-72]的系统评价显示，活血类中药联合西医治疗2-6个月，可降低血浆纤维蛋白原水平[MD=-0.67(-0.91,-0.4（3），n=856]。

（6）1项RCT[73]结果显示,脉血康胶囊联合西医治疗4周，可升高血栓弹力图的R值[MD=0.69（0.34,1.04），n=73]和K值[MD=0.36（0.16,0.56），n=73]，降低α角[MD=-5.11（-7.48,-2.74），n=73]和CI值[MD=-0.38（-0.73,-0.03），n=73]。

9 指南的制订过程与方法

9.1 指南制定方法学

本指南按照国际指南制订方法与步骤实施，并参考GB/T1.1—2020《标准化工作导则 第1部分:标准化文件的结构和起草规则》的规定起草。

本指南的证据质量及推荐意见强度使用GRADE方法。证据质量是对合并效应量预测值的真实性的把握程度，GRADE系统将证据质量分为高（A）、中（B）、低（C）、极低（D）4级。

推荐强度反映了指南对一项干预措施是否利大于弊的确定程度。本指南推荐意见的推荐强度考虑了干预措施的利弊权衡、需要的临床条件与实践中的差距、地域符合情况等因素，由共识会议专家综合权衡后得出。

9.2 指南注册

本指南已在国际实践指南注册平台注册（注册号：IPGRP-2017CN016）。

9.3 指南工作组

指南起草组由指南负责人召集肾病和方法学领域专家组成。起草组包括18个三甲单位，包含中医与中西医结合肾病领域和方法学领域专家。起草组成员及分工如下：

本指南指导委员会专家：张大宁（天津市中医药研究院肾内科）、黄春林(广东省中医院肾内科）、杨霓芝(广东省中医院肾内科）、张佩青（黑龙江省中医药科学院肾内科）

本指南主要起草人：包崑(广东省中医院大学城医院肾内科）、郭新峰（广东省中医院中医循证医学与临床研究服务团队）、毛炜(广东省中医院肾内科）、杨丽虹（广东省中医院中医循证医学与临床研究服务团队）

本指南专家组成员（按姓氏笔画排序）：于思明(黑龙江中医药大学附属第一医院肾病科）、邓跃毅（上海中医药大学附属龙华医院肾内科）、毛炜(广东省中医院肾内科）、王小琴（湖北省中医院肾病科）、王荣荣(广东省中医院大学城医院肾内科）、史伟（广西中医学院第一附属医院肾内科）、包崑(广东省中医院大学城医院肾内科）、田耘（陕西省中医医院肾内科）、左琪(广东省中医院大学城医院肾内科)、李莲花（黑龙江省中医药科学院肾内科)、刘玉宁（北京中医药大学东直门医院肾内科）、汤水福（广州中医药大学第一附属医院肾内科）、何伟明（江苏省中医院肾内科）、宋立群（黑龙江中医药大学附属第一医院肾内科）、苏佩玲（广西壮族自治区柳州市中医医院）、杨洪涛（天津中医药大学第一附属医院肾内科）、杨丽虹（广东省中医院中医循证医学与临床研究服务团队）、张守琳（长春中医药大学附属医院肾病科）、张昱（中国中医科学院西苑医院肾病科）、饶向荣（中国中医科学院广安门医院肾病科）、钟逸斐（上海中医药大学附属龙华医院肾内科）、赵文景（首都医科大学附属北京中医医院）、郭新峰（广东省中医院中医循证医学与临床研究服务团队）、徐鹏（广东省中医院中医药防治慢性肾脏病研究团队）、程小红（陕西省中医医院肾内科）、鲁盈（浙江省立同德医院肾内科）、简桂花（上海市第六人民医院肾内科）、詹继红（贵州中医药大学第一附属医院肾内科）、黎创（广东省中医院中医药防治慢性肾脏病研究团队）

本指南证据评价组成员：杨丽虹（广东省中医院中医循证医学与临床研究服务团队）、苏佩玲（广西壮族自治区柳州市中医医院）、梁星(广东省中医院大学城医院肾内科）、张腊(广东省中医院肾内科）、王丽娟（广州中医药大学博士研究生）、刘娟（浙江省杭州市临平区中医院肾内科）、蔡凤丹（深圳市宝安中医院勤诚达社康）、洪晓帆(广东省中医院大学城医院肾内科）、郑佳旋（广州中医药大学硕士研究生）、袁怡（重庆市中医院肾内科）、屈展航(广东省中医院大学城医院肾内科）、王志伟（广东省中西医结合医院肾内科）、刘伙亮（广州市中医院肾内科）、黄金(广东省中医院珠海分院肾内科）、刘金矗（湖北省中医院）、王晓婉(广东省中医院大学城医院肾内科)

本指南执笔人：杨丽虹（广东省中医院中医循证医学与临床研究服务团队）、苏佩玲（广西壮族自治区柳州市中医医院）、包崑(广东省中医院大学城医院肾内科)

9.4 利益冲突声明

本指南起草组成员均未报告存在利益冲突。

9.5 临床问题的遴选和确定

本指南通过访谈国医大师以及广东省名中医，确定指南范围、形成临床问题提纲。基于访谈结果和现有中西医肾病指南、权威教材以及临床研究文献的系统梳理和回顾的结果拟定临床问题、膜性肾病临床疗效评价指标以及中医证型的调查清单。在全国范围内进行专家调查，调研对象为国内各省市二级或以上医院从事中医或中西医结合肾病专业的医护人员。调研对象涉及广东、海南、广西、黑龙江、湖北、浙江、陕西、上海、北京等24家二级和三级中医或中西医结合综合医院的医护人员。通过发放电子问卷形式收集。按1-5分（分数越高越重要）对临床问题按重要程度进行评分，排序前十的临床问题确定为纳入指南的临床问题。

9.6 证据的检索、提取和综合

检索CNKI、CBM、万方、维普、PubMed，检索时间为建库至2020年5月，纳入中文和英文发表的文献，发表类型不作限定。检索共获得文献4356篇，其中CNKI 971篇、CBM 700篇、万方2378篇、维普256篇和Pubmed51篇，除重后余2644篇。

根据确定的临床问题纳入相应的文献。排除以下研究：对象为儿童的研究；西医干预措施与现行临床实践指南的推荐意见不相符的研究，如单纯使用激素治疗；无法获取结局数据的研究。

同一临床问题有多个原始研究的情况下，采用Meta分析选择随机效应模型进行数据合并，统计软件采用RevMan5.3。

9.7 推荐意见的形成

2020年12月12日在广州举行了《特发性膜性肾病中医临床实践指南》证据推荐意见专家共识会议。采用GRADE网格法对推荐条目进行计票，参与投票专家共28人。初步形成推荐意见条目共22条，经过3轮讨论及评分，达成共识的推荐条目共21条，最后形成10个推荐意见。

9.8 指南文稿的形成与外审

本指南由杨丽虹、苏佩玲、包崑主要执笔，2021年5月完成草案，根据指南起草组其他成员提出的修改意见于同年7月完成修改，并于同年12月根据外部专家意见完成修改确定终稿。

外部专家名单：张磊（安徽中医药大学第一附属医院）、丘余良（福建中医药大学附属人民医院）、王晓骁（江苏省中医院）、李明（苏州大学附属第一医院）、魏明刚（苏州大学附属第一医院）、赵静（江苏省中医院）、刘立昌（广东省中医院珠海医院）、严灿（广州中医药大学基础医学院）、郑蓉（上海中医药大学附属龙华医院）、熊国良（深圳市中医院）、金华（安徽中医药大学第一附属医院肾内科）、周珂（湖南中医药大学第二附属医院）、赵先锋（广西中医药大学第三附属医院（柳州市中医院））、陈敏（上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院）、钟丹（井冈山大学医学部）、冷伟（陕西中医药大学附属医院）、陈刚毅（广州中医药大学第一附属医院）、刘艳华（长春中医药大学附属医院肾病科）、祁爱蓉（深圳市中医院）、熊有明（桂林市中医医院）、段小军（海南省中医院）、李淑菊（黑龙江省中医药科学院）、孙升云（暨南大学）、刘新（广东省中医院珠海医院）、许文娟（泉州市中医院）、谭秦湘（北京中医药大学深圳医院（龙岗））、徐艳秋（上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院）、朱戎（上海中医药大学附属龙华医院）、王晓星（安徽省六安市中医院）、余鹏程（厦门医学院附属第二医院肾内科）、陈敏（上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院）、赵大鹏（黑龙江中医药大学附属第一医院）、吴竞（福建中医药大学附属人民医院）、李良（广西中医药大学第三附属医院（柳州市中医院））、王立范（黑龙江省中医药科学院）、束永兵（安徽省六安市中医院肾病科）、谈平（海南省中医院）

9.9 指南的发布、推广和更新

《特发性膜性肾病中医临床实践指南》由中华中医药学会作为团体标准（T/CACM 1376-2021）于2021-12-21发布，通过中华中医药学会和广东省中医院官方网站、微信平台，相关出版物进行标准培训和宣传，对标准进行贯彻实施、推广应用。本版本指南发布3-5年后，评估新的临床研究证据可能改变目前推荐意见或推荐强度，以及有新的临床问题被纳入指南时，将对本指南进行更新和修订。

本文无利益冲突。

参考文献

[1]王海燕. 肾脏病学 [M]. 肾脏病学,2008.
[2]Ronco P,Debiec H. Pathophysiological advances in membranous nephropathy: time for a shift in patient's care. Lancet (London,England)[J]. 2015,385(998（1）:1983-1992.
[3]Couser WG. Primary Membranous Nephropathy. Clinical journal of the American Society of Nephrology:CJASN[J]. 2017,12(（6）:566-574.
[4]Cattran DC,Brenchley PE. Membranous nephropathy: integrating basic science into improved clinical management. Kidney international[J]. 2017,91(（3）:566-574.
[5]Xu X,Wang G,Chen N,et al. Long-Term Exposure to Air Pollution and Increased Risk of Membranous Nephropathy in China. Journal of the American Society of Nephrology:JASN[J]. 2016,27(1（2）:3739-3746.
[6]尚瑞华,朱永俊,林子艳,等.豫琼两地原发性肾小球疾病病理类型的变迁对比及临床分析. 临床肾脏病杂志[J].2021,21(0（2）:111-118.
[7]刘红桃,郭明好,候玉龙,等.豫北地区近 10 年原发性肾小球疾病病理类型变迁分析.黑龙江中医药[J].2019,48(0（2）:286-290.
[8]KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. Kidney international[J].2021,100(4S):S1-S276.
[9]Chen Y,Deng Y,Ni Z,et al. Efficacy and Safety of Traditional Chinese Medicine (Shenqi Particle) for Patients with Idiopathic Membranous Nephropathy: A Multicenter Randomized Controlled Clinical Trial. American Journal of Kidney Diseases[J].2013,62(（6）:1068-1076.
[10]崔金艳,李洁.雷公藤多苷片联合小剂量他克莫司及糖皮质激素治疗特发性膜性肾病患者疗效及对血栓弹力图影响.现代中西医结合杂志[J].2020,29(0（5）:481-484.
[11]张连云,王树龙,朱铁锤.黄葵胶囊联合他克莫司和泼尼松治疗特发性膜性肾病的疗效观察.现代药物与临床[J].2017,32(0（6）:1061-1064.
[12]李全珍.参芪地黄汤加减治疗 2 型糖尿病合并膜性肾病疗效观察.基层医学论坛[J].2015,19(1（8）:2521-2522.
[13]郭术莲,蒋松,刘学永,等.参芪地黄汤加减治疗 2 型糖尿病合并膜性肾病 60 例临床观察.大家健康（中旬版）[J].2016,10(（8）:175-176.
[14]孔令新,王艳云,田朝阳,等.参芪地黄汤加减治疗 2 型糖尿病合并膜性肾病 30 例临床观察.河北中医[J].2014,36(0（9）:1332-1334+1387.
[15]Polanco N, Gutierrez E, Covarsi A,et al. Spontaneous remission of nephrotic syndrome in idiopathic membranous nephropathy. Journal of the American Society of Nephrology:JASN[J].2010,21(（4）:697-704.
[16]Wu W, Shang J, Tao C, et al. The prognostic value of phospholipase A2 receptor autoantibodies on spontaneous remission for patients with idiopathic membranous nephropathy: A meta-analysis. Medicine (Baltimore)[J].2018,97(2（3）:e11018.
[17]曲巍,刘楠,陈莹,等.雷公藤多苷联合血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂治疗特发性膜性肾病的疗效观察.世界临床药物[J].2016,37(0（3）:194-198.
[18]周松林.小剂量雷公藤多苷对低度危险组特发性膜性肾病的临床疗效观察.中国中西医结合肾病杂志

[J].2010,11(0（8）:718-719.
[19]杨永林,解立怡.雷公藤多苷联合贝那普利对老年原发性膜性肾小球肾炎患者的疗效及对炎症指标的影响.药物评价研究[J].2018,41(0（2）:259-562.
[20]刘奔流,李婷,黄赛花,等.肾炎康复片治疗特发性膜性肾病疗效观察.中国现代药物应用[J].2012,6(0（7）:12-13.
[21]潘红梅,孙彦荣,胡志娟.黄葵胶囊治疗特发性膜性肾病低危患者对甲状腺功能的影响.河北医药[J].2016,38(2（1）:3271-3273.
[22] 刘书真.黄葵胶囊联合厄贝沙坦对特发性膜性肾病轻中度蛋白尿的影响.医药前沿[J].2015,5(3（2）:159-160.
[23]吕春婷,朱平,付黎明,等.黄葵胶囊联合 ACEI 类药物在特发性膜性肾病患者中的应用.临床医学[J].2017,37(0（6）:115-116.
[24]谢泉琨,党勇.火把花根片联合厄贝沙坦治疗特发性膜性肾病中度蛋白尿的疗效观察.中国中西医结合肾病杂志[J].2016,17(1（2）:1070-1071.
[25]孙玉鹏.特发性膜性肾病中医证候学的调查研究[D];长春中医药大学,2019.
[26]赵瑔.特发性膜性肾病中医辨证规律的探讨[D];山东中医药大学,2010.
[27]郭传琦.益气祛湿化瘀方治疗特发性膜性肾病临床观察[D];黑龙江中医药大学,2018.
[28]焦振书.参芪蛭龙汤治疗气虚血瘀型膜性肾病疗效观察[D];黑龙江省中医药科学院,2018.
[29]王群林.参芪地黄汤加减方联合他克莫司及小剂量激素治疗特发性膜性肾病的临床研究[D];山东中医药大学,2016.
[30]李虎才.岭南地区 329 例特发性膜性肾病(IMN)临床及病理特征分析;2017 年第五次世界中西医结合大会[C],中国广东广州,2017.
[31]吴侨丰.补气祛风法治疗膜性肾病的理论探讨及临床疗效观察[D];南京中医药大学,2017.
[32]梁晶.补脾益肾清热活血法治疗特发性膜性肾病的临床观察[D];河北医科大学,2017.
[33]Hu R, Quan S, Wang Y,et al. Spectrum of biopsy proven renal diseases in Central China: a 10-year retrospective study based on 34,630 cases. Scientific reports[J].2020,10(（1）:10994.
[34]刘英杰,张启东,郭维康,等.北京地区单中心 2008～2018 年特发性膜性肾病流行病学变迁.临床和实验医学杂志[J].2019,18(0（2）:181-183.
[35]薛玲娜.433 例特发性膜性肾病的临床特征及中医证候相关性研究[D];广州中医药大学,2018.
[36]王涛.益肾通络方治疗脾肾两虚血瘀型特发性膜性肾病的临床观察[D];河北医科大学,2017.
[37]于跃.参芪汤联合他克莫司治疗脾肾两虚型Ⅰ-Ⅱ期膜性肾病临床观察[D];黑龙江省中医药科学院,2015.
[38]Bomback AS, Fervenza FC. Membranous Nephropathy: Approaches to Treatment. American journal of nephrology[J].2018,47 Suppl 1:30-42.
[39]Cattran DC, Appel GB, Hebert LA,et al. Cyclosporine in patients with steroid-resistant membranous nephropathy:a randomized trial. Kidney international[J].2001,59(（4）:1484-1490.
[40]Alexopoulos E, Papagianni A, Tsamelashvili M, et al. Induction and long-term treatment with cyclosporine in membranous nephropathy with the nephrotic syndrome. Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association[J].2006,21(1（1）:3127-32.
[41]Praga M, Barrio V, Juarez GF, Fernández JG, et al. Tacrolimus monotherapy in membranous nephropathy: a randomized controlled trial. Kidney international [J].2007,71(（9）:924-930.
[42]董磊鹏.他克莫司及益气活血方治疗 PMN 的临床观察 [D];河南中医药大学,2018.
[43]彭健韫,兰乐健,张小如.小剂量他克莫司联合雷公藤多苷治疗特发性膜性肾病的临床研究.中国临床药理学杂志[J].2015,31(1（1）:905-908.
[44]李双.金匮肾气丸合桃红四物汤加减治疗瘀血内阻型特发性膜性肾病疗效分析.实用中西医结合临床[J].2019,19(（10）:22-24.
[45]杨永超,王春丽,李杰,等.益肾消白方治疗特发性膜性肾病疗效观察.陕西中医 [J].2016,37(0（9）:1140-1141.
[46]杨娜,梁祎,李雅萍,等.霉酚酸酯联合雷公藤多甙片治疗特发性膜性肾病的临床疗效分析.华南国防医学杂志[J].2015,29(0（9）:676-678.
[47]崔海兰,宋越,黄一珊,等.疏利分消法治疗特发性膜性肾病的临床观察.中国中西医结合肾病杂志[J].2020,21(0（3）:218-220.
[48]高海娟,雷根平,李静静,等.芪地固肾方治疗特发性膜性肾病的临床分析.中国中医基础医学杂志[J].2020,26(0（1）:72-75.
[49]高俊杰,杨洪庆,庄克生,等.归芪升降散合正清风痛宁缓释片治疗难治性膜性肾病疗效观察.河北中医[J].2013,35(0（8）:1168-1170.
[50]王昌盛.加味补阳还五汤联合雷公藤多甙片治疗特发性膜性肾病的临床研究[D];山东中医药大学,2016.
[51]杜昕,刘明,檀金川.加味升降散治疗膜性肾病的临床观察.中国老年学杂志[J].2019,39(（10）:2413-2415.

[52]Zhang C, Sun PP, Guo HT, et al. Safety Profiles of Tripterygium wilfordii Hook F: A Systematic Review and Meta-Analysis. Frontiers in pharmacology[J].2016,7:402
[53]孙凤,杨兴华,马冬梅,等.雷公藤用药者生殖毒性发生率的 Meta 分析.中国药物警戒[J].2014,11(0（2）:94-99+103.
[54]刘奎,张媛.雷公藤多苷联合 ACEI/ARB 类药物治疗糖尿病肾病有效性和安全性系统评价.中医药临床杂志[J].2019,31(1（1）:2086-2091.
[55]李逸群,胡瑞学,贾可欣,等.雷公藤多苷(甙)片治疗类风湿关节炎的安全性系统评价.中国中药杂志[J].2020,45(0（4）:775-790.
[56]冯雪,方赛男,高雨鑫,等.雷公藤制剂安全性的循证评价研究.中国中药杂志[J].2018,43(0（3）:425-439.
[57]Yamamoto R, Imai E, Maruyama S, et al. Incidence of remission and relapse of proteinuria, end-stage kidney disease, mortality,and major outcomes in primary nephrotic syndrome: the Japan Nephrotic Syndrome Cohort Study (JNSCS). Clinical and experimental nephrology[J].2020,24(（6）:526-540
[58]郝剑,于为民.Ⅰ~Ⅱ期特发性膜性肾病治疗方案中联合黄蛭益肾胶囊的临床效果.中国中西医结合肾病杂志[J].2017,18(0（7）:620-621.
[59]Lionaki S, Derebail VK, Hogan SL, et al. Venous thromboembolism in patients with membranous nephropathy. Clinical journal of the American Society of Nephrology: CJASN [J].2012,7(（1）:43-51
[60]Rankin AJ, McQuarrie EP, Fox JG, et al. Venous Thromboembolism in Primary Nephrotic Syndrome-Is the Risk High Enough to Justify Prophylactic Anticoagulation? Nephron[J].2017,135(（1）:39-45
[61]王冬燕,王梅,米杰,等.中西医结合治疗特发性膜性肾病 30 例临床观察.中国民族民间医药[J].2018,27(1（1）:85-87.
[62]谢丹丹.中西医结合治疗难治性肾病综合征的临床研究[D];南方医科大学,2017.
[63]许绍芳.通络愈肾方佐治特发性膜性肾病 41 例临床研究.国医论坛[J].2017,32(0（1）:30-32.
[64]左建娇,赵政,孙汝,等.芪苓通络方联合甲泼尼龙与环磷酰胺治疗特发性膜性肾病中高危患者临床观察.中华中医药学刊[J].2018,36(1（1）:2723-2725.
[65]李大勇,郑登勇,唐娟,等.益肾健脾通络汤对特发性膜性肾病患者尿蛋白及凝血功能的影响.现代中西医结合杂志[J].2018,27(3（6）:4020-4023+4027.
[66]刘劲松,周琳,荣光辉.肾复康治疗原发性膜性肾病的临床研究.中国医药指南[J].2016,14(0（4）:187-188.
[67]王聪舟,王宏,刘学永.清热利湿祛瘀方联合西药治疗原发性膜性肾病(湿热血瘀证)的临床观察.中国中医急症[J].2017,26(1（2）:2200-2202.
[68]冼启经,曾莉.活血化瘀法治疗特发性膜性肾病临床观察.中华中医药学刊[J].2011,29(0（7）:1698-1700.
[69]陈丽,蔡露茜.特发性膜性肾病雷公藤多苷和小剂量激素联合治疗的有效性及可行性分析.中国妇幼健康研究[J].2017,28(S（1）:349.
[70]和兴彩,赵峰波,李俊伟,等.自拟清血消白方辨证治疗膜性肾病综合征疗效观察.现代中西医结合杂志[J].2016,25(3（1）:3453-3454.
[71]宋凯.益气活血汤对原发性膜性肾病效果观察.菏泽医学专科学校学报[J].2019,31(0（3）:72-74.
[72]郑婕琪.真武汤合当归芍药散治疗特发性膜性肾病的临床观察及对抗 PLA2R 抗体的影响[D];福建中医药大学,2019.
[73]刘蒙蒙,陈学勋,秦萍,等.脉血康胶囊对特发性膜性肾病患者血栓弹力图影响及其疗效观察.中成药[J].2016,38(0（4）:751-755.